

КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА ПО ТЕРАПИИ

Начиная с середины 2013 года в каждом номере журнала «Архивъ внутренней медицины» мы публиковали ситуационные задачи в области терапии и смежных дисциплин. В предыдущем номере журнала мы разместили развёрнутые ответы на третью и пятую задачи. Сегодня предлагаем вниманию читателей ответы ещё на две задачи.

Задача 4

Пациентка 35 лет, обратилась к врачу в связи с выраженным кожным зудом, желтушностью кожных покровов. Со слов пациентки вышеуказанные жалобы нарастали в течение последних трех месяцев. Работа пациентки связана с повышенными эмоциональными нагрузками, по поводу чего она самостоятельно принимает валокордин. В последнее время отметила, что на фоне приема валокордина снижается выраженность кожного зуда. В анамнезе в течение нескольких лет прием оральных контрацептивов, последние 6 месяцев препараты не принимает.

Пациентка алкоголя, наркотиков не употребляет.

Объективно: пациентка избыточной массы тела. Кожные покровы и видимые слизистые желтушные, на коже век выявляются белесые образования (рис.1), на спине расчесы.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД, границы сердца — в пределах нормы. Ослабление тонов сердца, АД 110/60 мм рт.ст., ЧСС 56 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень 12x10x10 см, селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления: светлый кал, темная моча.

Врачом был рекомендован рифампицин.

Вопросы:

1. Предположите диагноз
2. Предложите и обоснуйте план обследования
3. Предложите тактику ведения пациентки
4. По какой причине на фоне применения валокордина пациентка отметила снижение выраженности кожного зуда?
5. Какова цель назначения рифампицина данной пациентке?



Рисунок 1. На коже век пациентки белесые образования

Ответы:

1. Предположите диагноз

Предварительный диагноз: Первичный билиарный цирроз

2. Предложите и обоснуйте план обследования

Необходимо дообследование:

- биохимический анализ крови (общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТП, ЩФ, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТАГ)
- коагулограмма
- УЗИ органов брюшной полости (размеры печени, селезенки, холедоха, желчного пузыря, наличие/отсутствие конкрементов, размеры воротной вены, селезеночной вены, нижней полой вены)
- Общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты)
- Общий анализ мочи (наличие билирубина)
- Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ)
- Эндоскопическое УЗИ желчных протоков
- Исследование антимитохондриальных антител (АМА)
- Определение уровня IgG в крови
- Биопсия печени

3. Предложите тактику ведения пациентки

В случае подтверждения диагноза пациентке показано [1]:

- Терапия урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) из расчета 13-15 мг/кг/день длительно.
- Возможна комбинация УДХК с глюкокортикостероидами
- Возможно присоединение азатиоприна
- В тяжелых случаях необходима пересадка печени

4. По какой причине на фоне применения валокордина пациентка отметила снижение выраженности кожного зуда?

В валокордин входит фенобарбитал, который в ряде исследований показал свою эффективность в отношении кожного зуда на фоне холестаза [2, 3].

5. Какова цель назначения рифампицина данной пациентке?

Рифампицин является индуктором X-рецепторов прегнана, регулирующих биосинтез, детоксикацию и транспортировку токсичных желчных кислот, поэтому при холестазе рифампицин, возможно,

оказывает не только симптоматический, но и патогенетический эффект. Эффективность рифампицина сохраняется и при длительном применении (2 года) [4]. Случаи гепатотоксичности рифампицина при холестатических заболеваниях печени относительно редки [4]. Тем не менее, его назначение требует обязательного биохимического контроля показателей печени [5]. Некоторые результаты исследований демонстрируют уменьшение холестатического зуда на дозе от 300 до 600 мг рифампицина в сутки [6, 7, 8].

Список литературы:

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению холестаза. — Рекомендации подготовлены сотрудниками клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»: академиком РАМН, профессором В.Т. Ивашкиным, профессором Е.Н. Широковой, профессором М.В. Маевской, профессором Ч.С. Павловым, профессором О.С. Шифриным. Москва. 2013
2. Stellaard F., Bolt M.G., Boyer J.L., Klein P.D. Phenobarbital treatment in primary biliary cirrhosis. Differences in bile acid composition between responders and nonresponders // J. Lab. Clin. Med. 1979. Vol. 94. P. 853.
3. Bloomer J.R., Boyer J.L. Phenobarbital effects in cholestatic liver diseases // Ann. Intern. Med. 1975. Vol. 82. P. 310.
4. Bachs L., Pares A., Elena M. et al. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis // Gastroenterology. 1992. V. 102, № 6. P. 2077–2088.
5. Katsinelos P., Vasiliadis T., Xiarchos P. et al. Ursodeoxycholic acid for the treatment of amoxicillin-clavulanate potassium-induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000. V. 12. P. 365–368.
6. Tandon P., Rowe B.H., Vandermeer B., Bain V.G. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus // Am. J. Gastroenterol. 2007. Vol. 102. P. 1528.
7. Podesta A., Lopez P., Terg R. et al. Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampin // Dig. Dis. Sci. 1991. Vol. 36. P. 216.
8. Ghent C.N., Carruthers S.G. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial // Gastroenterol. 1988. Vol. 94. P. 488.

Задача 6

Пациентка 55 лет обратилась с жалобами на общую слабость, выраженный кожный зуд, изменение окраски кожных покровов, снижение аппетита, увеличение живота в размерах.

Из анамнеза: ухудшение состояния отмечает в течение последних 3–4 лет, когда появился и стал нарастать кожный зуд. Около года назад отметила потемнение кожных покровов, а также желтизну склер. Около 5 месяцев назад перелом лучевой кости. Со слов пациентки, при обследовании был выявлен остеопороз.

Сопутствующие заболевания: в течение многих лет у пациентки установлен диагноз аутоиммунного тиреоидита, наблюдается у эндокринолога. В настоящее время — медикаментозно компенсированный гипотиреоз, постоянно принимает L-тироксин в дозе 50 мкг/сут.

Объективно: состояние средней тяжести, в сознании, контактна. Кожные покровы тёмно-оливкового цвета, склеры жёлтые, выявляются гематомы, причину образования которых пациентка объяснить не может. На коже век выявляются образования (*рис. 1*).

Изменение пальцев рук по типу «барабанных палочек». При перкуссии над лёгкими ясный лёгочный звук, с ослаблением в нижних отделах с двух сторон, при аускультации — дыхание везикулярное, в нижних отделах бронхиальное, ЧДД 17 в минуту. Границы сердца в пределах нормы, тоны сердца: ослабление I тона на верхушке, шумы не выслушиваются. Размеры печени по Курлову: 17х13х11 см, размеры селезёнки 14х11 см. Определяется свободная жидкость в брюшной полости. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления: ахоличный стул, кал плохо смывается с унитаза, моча тёмно-коричневого цвета.

При обследовании:

- общий анализ крови: эритроциты $3,6 \times 10^{12}/л$, Нб 100 г/л, лейкоциты $2,6 \times 10^9/л$, тромбоциты $96 \times 10^9/л$;
- биохимический анализ крови: общий белок 62 г/л, креатинин 80 мкмоль/л, мочевины 9 ммоль/л, АСТ 100 ед/л, АЛТ 78 ед/л, общий билирубин 59 мкмоль/л, прямой билирубин 50 мкмоль/л, ЩФ 890 ед/л, ГГТП 756 ед/л, общий холестерин 9,7 ммоль/л;
- иммунологические исследования: АМА более 1:40;
- по данным УЗИ: гепатоспленомегалия, внепечёночные и внутрипечёночные жёлчные протоки не расширены, свободная жидкость в брюшной полости.

Вопросы:

1. Какие изменения выявляются на рисунке?
2. Каков алгоритм обследования взрослого пациента с холестазом?
3. Предположите диагностическую концепцию. Обоснуйте диагноз.



Рисунок 1. Образования на коже век пациентки

- 4. Предложите методы лечения.
- 5. Как оценить эффективность лечения?

Ответы

1. Какие изменения выявляются на рис. 1?

Ксантелазмы — отложение холестерина и триглицеридов под кожей век. Характерно для синдрома холестаза.

2. Каков алгоритм обследования взрослого пациента с холестазом?

Алгоритм обследования взрослого пациента с холестазом представлен на рис. 2.

3. Предположите диагностическую концепцию

Первичный билиарный цирроз печени. Критерии постановки диагноза:

1. Взрослый пациент с повышением уровня ЩФ и титром АМА более 1:40. Гистологическое подтверж-

дение в данном случае не требуется, однако оно позволит установить стадию и активность процесса.

2. Взрослый пациент с повышением уровня ЩФ без повышения титра АМА — требуется биопсия печени для подтверждения диагноза первичного билиарного цирроза.

3. Если у пациента, не имеющего жалоб и клинической симптоматики, выявляется высокий титр АМА, необходимо дополнительное наблюдение и обследование для выявления признаков холестаза.

4. Предложите методы лечения

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) считается препаратом выбора для лечения первичного билиарного цирроза. Применение препарата способствует снижению уровня основных сывороточных маркёров холестаза и уровня иммуноглобулинов, а также приводит к снижению уровня общего IgM и IgM-АМА в сыворотке крови пациентов.

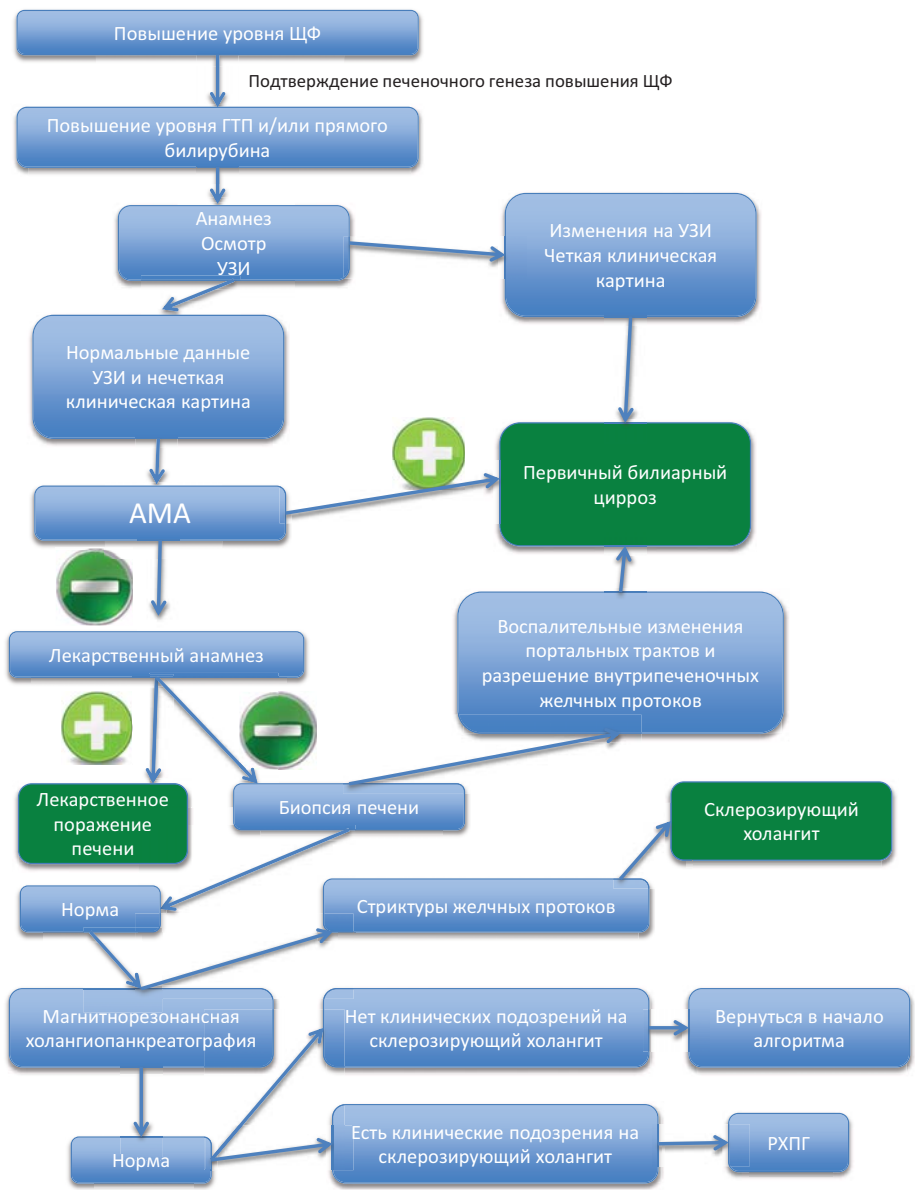


Рисунок 2. Алгоритм обследования взрослого пациента с холестазом

Положительное влияние УДХК связано со следующими эффектами:

- цитопротективное действие вытесняет токсичные желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции и предупреждает их повреждающее действие на мембраны гепатоцитов, митохондрий, что снижает цитолиз в результате окислительного стресса;
- иммуномодулирующее действие уменьшает экспрессию молекул HLA 1-го типа на гепатоцитах и HLA 2-го типа на холангиоцитах, предотвращая тем самым развитие аутоиммунных реакций, уменьшает образование цитотоксических Т-лимфоцитов, снижает продукцию провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- α , подавляет выработку IgA, IgM, IgG, т.е. оказывает иммуносупрессивный эффект;
- антихолестатическое действие защищает повреждённые холангиоциты от токсического действия гидрофобных желчных кислот, ограничивает накопление токсических компонентов желчи в гепатоците при холестазах и стимулирует выведение токсичных желчных кислот из гепатоцита, снижает синтез холестерина печени и его всасывание в кишечнике;
- антипруритическое действие уменьшает образование токсичных желчных кислот;
- антиапоптотическое действие снижает концентрацию ионизированного кальция в клетках, предотвращая выход цитохрома С из митохондрий и блокируя активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов;
- антифибротическое действие положительно влияет на соотношение сывороточных маркёров фиброгенеза и фибролиза — отмечается снижение сывороточной концентрации N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ при одновременном повышении уровня их тканевых ингибиторов;
- холеретическое действие стимулирует секрецию желчи;
- химиопрофилактическое действие снижает риск печёночной и внепечёночной малигнизации при ПБЦ, т.е. риск развития холангиоцеллюлярной карциномы и колоректального рака.

Препараты УДХК назначаются в дозе 13–15 мг/кг/сутки однократно вечером либо в два приёма. При неэффективности стандартных доз УДХК возможно применение высоких доз препарата — 20–30 мг/кг/сутки в 2–3 приёма. Продолжительность лечения от 6 месяцев до нескольких лет.

Глюкокортикостероиды (ГКС) медрол и преднизолон, назначаемые в дозе 20–30 мг/сут в течение 8 недель с постепенным уменьшением дозы до 8–10 мг/сут, приводят к улучшению клинических симптомов: уменьшают проявления холестаза, временно ослабляют зуд кожи и/или повышенную утомляемость,

снижают активность аминотрансфераз, IgG, но не влияют на уровень билирубина сыворотки крови, вызывают снижение воспалительной реакции по данным гистологии печени. Преднизолон в дозе 10–15 мг в виде коротких курсов иногда назначают при мучительном зуде, не уменьшающемся при других методах лечения.

ГКС потенцируют развитие остеопороза и остеопении, т.к. усиленная резорбция костной ткани опережает преходящее улучшение биохимических показателей, поэтому использование кортикостероидов ограничено. Риск развития тяжёлого остеопороза может быть снижен при комбинации ГКС с бифосфонатами.

Будесонид является альтернативным системным кортикостероидным препаратом, топическим ГКС, в 15–20 раз активнее связывается с ГКС-рецепторами по сравнению с преднизолоном, имеет высокий уровень метаболизма первого прохождения через печень, что обеспечивает более выраженный противовоспалительный эффект препарата на ткань печени и минимальные побочные эффекты. Доказано, что механизм первого прохождения, который считается одним из главных преимуществ будесонида, наблюдается только у пациентов с I–II стадией первичного билиарного цирроза печени, поэтому его назначение более эффективно на ранних стадиях заболевания. При прогрессировании цирроза до стадии С (по Чайлд-Пью) его назначение нецелесообразно, т.к. в данном случае изменяется фармакокинетика препарата и могут возникнуть серьёзные побочные эффекты. Будесонид, в отличие от системных ГКС, не требует постепенного снижения дозы в случае его отмены, доза остаётся неизменной — 9 мг/сут.

В настоящее время *препараты других групп не рекомендованы* для применения у пациентов с первичным билиарным циррозом печени, исследования в отношении некоторых из них продолжаются.

5. Как оценить эффективность лечения?

Положительным ответом на лечение препаратами УДХК в течение года в настоящее время считается:

- снижение уровня общего билирубина на 1 и более мг/дл (17 мкмоль/л);
- снижение уровня ЩФ в 3 и более раз и уровня АСТ в 2 и более раз;
- 40% снижение или нормализация уровня ЩФ.

Список литературы

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. 2013.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases // Journal of Hepatology. 2009. Vol. 51. P. 237–267.
3. Lindor K.D. et al. Primary Biliary Cirrhosis. AASLD Practice Guidelines // Hepatology. 2009. Vol. 50, № 1. P. 291–308.